Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen.
(Direktor: Professor Dr. R. Greving.)

Zur Therapie der Meningitis epidemica
unter Berücksichtigung der Chemotherapie.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Erwin Stein

aus Erlangen.

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 12. 1940.

1 9 4 1

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

1941 №46

Referent: Professor Dr. R. Greving.

Dekan: Professor Dr. R. Greving.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Zahl der Erkrankungen an epidemischer Meningitis hat nach den letzten Statistiken zweifellos zugenommen. So erkrankten nach Hegler (1) im Deutschen Reich (ohne Oesterreich und Sudetenland) in den Jahren 1936: 1354, 1937: 1574, 1938: 1826 Personen an epidemischer Meningitis (M. e.). Auch im Ausland, besonders in den Vereinigten Staaten, ist eine zum Teil durch Epidemien bedingte starke Zunahme der Erkrankungen zu verzeichnen. In Deutschland ist ein Vorkommen größerer Epidemien während der letzten 25 Jahre nicht bekannt. An der hiesigen Klinik kamen in den letzten 20 Jahren nur sporadische Fälle zur Beobachtung. So erreichte die Zahl der M. e.-Erkrankungen vom Jahre 1930 bis zu Beginn des Jahres 1939 einen Tiefstand mit nur 3 gesicherten Krankheitsfällen, während von März 1939 bis jetzt bereits 11 Erkrankungen sicher gestellt werden konnten. Bei der Diskussion der Gründe für die Zunahme der M. e. wurde u. a. jüngst von Hoesch (2) eine Typenänderung der Meningokokken als ausschlaggebend hervorgehoben. Was die Therapie angeht, so besteht wie bei manchen anderen internen Erkrankungen auch hier eine auffällige Diskrepanz zwischen der Zahl der vorgeschlagenen Behandlungsmethoden und den erzielten therapeutischen Erfolgen. Bei Durchsicht des einschlägigen Schrifttums finden sich deshalb die widersprechendsten Berichte über Erfolge bzw. Mißerfolge in der Behandlung der M. e. Dies mag zum großen Teil dadurch bedingt sein, daß die M. e. oft einen ungemein wechselvollen Verlauf nimmt. Die Beurteilung der therapeutischen Erfolge bedarf daher, wie dies kürzlich Domarus (3) betont hat, „in besonders hohem Maße der Zurückhaltung". Der therapeutische Erfolg ist in hohem Grad von dem jeweiligen Genius epidemicus abhängig.

Die Therapie der M. e., die in der ersten Zeit im wesentlichen lediglich aus entlastenden Lumbalpunktionen bestand, ist durch die Anwendung des von Jochmann eingeführten Mennigokokkenserums sicher bereichert worden. Die Urteile über die Wirksamkeit der Serumbehandlung lauten jedoch verschieden. In letzter

Zeit mehren sich die Stimmen, die den Wert des Serums bezweifeln. Löffler (4) hat in seiner neuen Statistik 1938 gezeigt, daß die Letalität der M. e. trotz ausgedehnter Serumbehandlung unverändert hoch und zwar um 50% geblieben ist. Lediglich Löber (5) berichtet bei 22 mit Serum behandelten Fällen von 17 Heilungen. Verglichen mit den Erfolgen anderer Autoren ein bemerkenswert gutes Ergebnis. Von amerikanischer Seite wurde zur Verbesserung der Ergebnisse die intravenöse Behandlung mit massiven Serumdosen empfohlen. Sie wurde vor allem von Hoyne (6) propagiert, der die M. e. als Infektion des Blutstroms mit begleitender Toxämie, und die Meningitis als Komplikation auffaßt. Er hatte bei 66 nur mit intravenösen Serumgaben behandelnden Kranken eine Letalität von 11,8%.

An der hiesigen Klinik betrug die Sterblichkeit in den Jahren 1921 bis 1930 über 47%. Die Letalität von 33% während der Zeit von 1930 bis 1939 kann wegen des, wie bereits erwähnt, zahlenmäßig außerordentlich geringen Krankengutes für eine Beurteilung nicht herangezogen werden.

Die allgemein unbefriedigenden therapeutischen Ergebnisse machen es wohl erklärlich, daß immer wieder neue Wege zur erfolgreichen Bekämpfung dieser Erkrankung gesucht worden sind. Wir erwähnen die Autoliquortherapie, die Ausblasung mit Acetylen (Zeller, 7), die kontinuierliche Spinaldrainage, die kombinierte Behandlung nach Kolmer (8) mit Injektionen von spezifischen Seren in die Karotiden und zusätzlicher Gaben von Pregl'scher Lösung und Optochin, sowie die von Künzel (9) vor kurzem wieder propagierte Spülbehandlung. Auch chemotherapeutische Versuche wurden bereits frühzeitig in Angriff genommen. Empfohlen wurde besonders Urotropin, dann Trypaflavin und Optochin, das 1916 von Friedemann (10) erstmalig bei der M. e. intralumbal angewendet wurde. Neuerdings spricht sich de Crinis (11) wieder im günstigen Sinne für das Urotropin und das Trypaflavin aus, die in letzter Zeit beide vielleicht etwas vernachlässigt worden sind.

Ein wesentlicher, wenn nicht epochaler Fortschritt in der Chemotherapie der Kokkeninfektionen gelang erst Domagk, Klarer u. Mietsch (12) durch die Einführung der sulfonamidhaltigen, gefärbten Azo-Verbindungen Prontosil und Prontosil S. Nachdem schließlich Tréfouel, Nitti und Bovet (13) das wirksame Grundskelett des Azofarbstoffes in dem Sulfanilsäureamid erkannten, war der Weg für weitere Arbeiten freigemacht.

Eine kurze Abschweifung über die Sulfonamide im allgemeinen sei an dieser Stelle erlaubt: Die zur Anwendung kommenden Präparate sind:

I. Das Sulfanilamid: (Prontalbin etc.) H_2NSO_2 NH_2

(Amidgruppe) (Aminogruppe)

II. Derivate durch Substitution der Aminogruppe:

Prontosil rubum, Septazin,
Prontosil S, Soluseptazin.

III. Derivate durch Substitution der Amidgruppe:

Uliron, Neo-Uliron,
Albucid, Sulfapyridin (M. & B. 693, Dagenan, Eubasin) und das Sulfanilamidothiazol (Ciba 3714).

Die Wirkungsweise der Sulfanilamide ist bis jetzt noch nicht aufgeklärt worden. Drei verschiedene Möglichkeiten der chemotherapeutischen Wirkung sind dabei zu berücksichtigen:

1. Die direkte bakteriostatische und bakterizide Wirkung. Sie ist in vitro nicht sicher zu beurteilen. Bei durch hohe Dosen erzielten entsprechenden Blutkonzentrationen ist eine gewisse antiseptische Wirkung jedoch durchaus denkbar.

2. Die indirekte Wirkung und zwar über den Umweg der Leistungssteigerung der spezifischen und unspezifischen Abwehrapparate.

3. Die Kombination beider Möglichkeiten.

Diese letzte Annahme gewinnt wohl am meisten an Wahrscheinlichkeit. Bemerkenswert ist die Beobachtung Domagks (14), daß einerseits bei der tierexperimentellen Sulfonamidbehandlung nach der Infektion phagozytäre Vorgänge auftreten, andererseits in mit Sulfonamid versetzten Blut-Bakterien-Agarplatten deutliche Wachstumshemmung und Degeneration der Bakterien festgestellt wurde. D. kommt so zu dem Schluß, daß durch primäre Schädigung der Bakterien, den phagozytären Elementen die Vernichtungsarbeit erleichtert wird. Die Mitwirkung des infizierten Organismus erscheint darnach unbedingt erforderlich zu sein. Wodurch die bakterienschädigende Wirkung der Sulfonamide hervorgerufen wird, ist schwer zu sagen. In neuester Zeit wird es immer wahrscheinlicher, daß Umwandlungsprodukte des Sulfonamids dafür verantwortlich zu machen sind. Vor allem von Mayer, Rosenthal

und Shaffer (15) ist der Gedanke ausgesprochen worden, daß es sich um Oxydoreduktionssysteme handelt, indem die freie Aminogruppe zur Hydroxylaminogruppe oxydiert und daß diese chemisch labilen Produkte kokkenschädigend wirken. Edna Main, Shinn und Mellon (16) sehen die kokkenschädigende Wirkung in der Ausschaltung der Katalase in den Kokken.

Sulfonamide in der Behandlung der M. e.

Buttle, Gray und Stephenson (17) zeigten experimentell, daß Mäuse, die mit virulenten Meningokokken geimpft wurden, durch perorale und subkutane Dosen von Sulfanilamid geheilt werden konnten. Whitbys Arbeit (zit. nach Banks, 18) ergab das Gleiche für Sulfanilamid; er fand aber, daß das Benzylsulfanilamid (Proseptasine) und auch das Präparat Soluseptasine bei den experimentellen Meningokokkeninfektionen unwirksam waren. Proom (19) wies nach, daß die Behandlung mit der Vergrößerung des zeitlichen Intervalls zwischen Infektion und Sulfonamidbehandlung an Wirksamkeit auffallend verlor. Die experimentellen Arbeiten wurden schließlich durch zahlreiche klinische Arbeiten bestätigt:

1. Sulfanilamid und gefärbte Prontosile.

Im deutschen Schrifttum berichteten Zeller, Riecke und Krause (20) als erste über günstige Wirkungen des Prontosils bei M. e.

Pongratz (21) behandelte 3 Kinder erfolgreich mit Serum und peroralen wie intramuskulären Prontosilgaben. Hoppe (22) konnte von 39 Fällen 31 mit Sulfanilamid und wiederholten Lumbalpunktionen heilen. Camerer (23) sah bei 25 mit Prontalbin (Sulfanilamid) behandelten Kindern in 17 Fällen Heilung; ein bei der sonst durchschnittlich 70—90% betragenden Letalität der kindlichen M. e. beachtenswertes Ergebnis. Sprockhoff (24) berichtet bei 15 mit peroralen und rectalen Prontosilstößen behandelten Fällen von 12 Heilungen. Perkuhn und Büttner (25) behandelten 21 Fälle mit Prontosil intralumbal, intramuskulär und peroral bei einer Letalität von etwa 29%. Hoesch (26) hat neuerdings 7 meist schwere Genickstarreerkrankungen ausschließlich mit Prontalbin und muskulären Injektionen von Prontosil S behandelt. Sämtliche 7 Patienten wurden geheilt. Rolle (27) berichtet von guten Erfolgen bei der kindlichen M. e. mit der intralumbalen Prontosilverabreichung. Steinmaurer (28) hatte bei 27 M. e.-kranken Kindern, die mit Serum und Prontosil endolumbal, peroral und intramuskulär behandelt wurden, nur 7 Todesfälle, von denen sogar noch 4 bei kritischer Würdigung in der Beurteilung der Therapie nicht mit eingerechnet werden dürfen.

Im ausländischen Schrifttum wurde das Sulfanilamid besonders von anglo-amerikanischen Autoren propagiert. Schwentker, Gelmann und Long (29) behandelten zunächst 10 Fälle mit subkutanen und endolumbalen Injektionen von 0,8% Sulfanilamid bei nur 1 Todesfall. Diese Zahl ist inzwischen auf 52 Fälle gestiegen mit einer Letalität von 15%, während die vergleichsweise durchgeführte Serumbehandlung eine solche von 30% aufwies (30). Jakob (31) verlor von 4, allerdings durchwegs blanden Fällen bei kombinierter Serum-Prontosilbehandlung keinen der Patienten. Willien (32) erzielte bei 5 mit subkutanen und peroralen Sulfanilamidgaben behandelten Patienten in allen Fällen Heilung, ohne Serum. Eldahl (33) behandelte 12 Kinder unter 4 Jahren mit Sulfanilamid (S. A.) bei 3 Todesfällen. Crawford und Fleming (34) hatten bei 10 mit Prontosil S, Prontalbin und teilweise mit S. A. endolumbal behandelten Kindern nur 1 Todesfall. Jewesbury (35) beschrieb 6 mit Serum und S. A. peroral behandelte Fälle, die alle genasen. Carey (36) berichtet ebenfalls Erfolge bei 5 mit S. A. behandelten Kindern. Banks (37) behandelte 59 Kranke mit Serum und S. A. peroral und endolumbal bei einer Letalität von 11,8%. Bei 16, allerdings ausgesuchten Fällen, die mit S. A. allein behandelt wurden, waren 15 Heilungen zu verzeichnen. Waghelstein (38) sah bei 368 in U. S. A. mit Serum behandelten Patienten eine Letalität von 26,9%, bei 34 mit Serum und Sulfanilamid behandelten eine solche von 23,52% und bei 72 mit Sulfanilamid allein behandelten Kindern eine Sterblichkeit von 15,27%. Campbell (39) behandelte von Oktober 1935 bis November 1938 27 interepidemische Fälle mit Serum und S. A. und verlor 5 Patienten. Beachtenswert sind 2 von Greenberg und Zendel (40) mit Prontosil und S. A. erfolgreich behandelte Fälle von Meningokokkensepticaemie. Hannah und Hobson (41) berichten von 7 Heilungen bei 9 mit den französischen Präparaten Proseptazine und Soluseptazine behandelten Kranken. Interessant und aufschlußreich sind die Erfolge der S. A.-Behandlung in den englisch-französischen Kolonialgebieten Zentralafrikas. So behandelten Bryant und Fairman (42) in der Aequatorialprovinz des Sudans, in der in den letzten Jahren heftige Epidemien mit oft fulminantem Verlauf und hoher Letalität vorkommen, 21 Dinkaneger mit S. A. und Prontosil. Sie verloren dabei nur 1 Kranken. Eine größere Epidemie in Französisch-Nigera, die zuerst im April 1937 ausbrach und sich zu Beginn des Jahres 1938 wiederholte, gab Muraz, Chirle und Quéguinez (43) Gelegenheit, das S. A. zu verwenden. Bei 23 mit Serum und S. A. behandelten Kranken betrug die Letalität 8,7%; 54 andere erhielten S. A. endolumbal und peroral bei einer Letalität von 14,8%,

während die Sterblichkeit bei 271 nur mit S. A. peroral Behandelten 10,7% betrug.

Trotz aller dieser Erfolge fehlt es nicht an Stimmen, die das S. A. in der Behandlung der M. e. ablehnen. Jauerneck und Gueffroy (44) behandelten 7 Fälle purulenter M. e. mit S. A. per os und intramuskulär. Davon starben 5, die beiden Ueberlebenden waren blande Fälle. Maier (45) behandelte 15 Kinder mit Prontosil S endolumbal und Prontosil peroral. Er verlor 8 Kranke. Nur in einem Fall hatte er den Eindruck, daß der Verlauf der Erkrankung durch die Prontosiltherapie entscheidend beeinflußt wurde. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Mortalität bei der kindlichen M. e. scheinbar wegen der mangelnden Reaktionsbereitschaft schon immer als sehr hoch angesehen wird; nach Hambrusch wird sie sogar teilweise mit 100% im Säuglingsalter angegeben. Säker (46) kommt neuerdings ebenfalls zu einer ablehnenden Haltung gegenüber dem S. A.

Uliron:

Ausgehend von der therapeutischen Wirksamkeit des Uliron (U.) bei Gonokokkenerkrankungen und von der morphologischen und biologischen Verwandtschaft der Gonokokken mit den Meningokokken wurde das U. auch bei Meningokokkenerkrankungen versucht. Gehrt (47) veröffentlichte einen mit U. geheilten Fall von M. e. bei einem $3^1/_2$ Monate alten Säugling. Januschke und Doppel (48) berichten über vollen Erfolg der Ulironbehandlung bei einem 14 Monate alten Mädchen. Oetken (49) versuchte bei 2 Kranken mit M. e. Uliron neben Serum. Beide Fälle wurden geheilt. Meyer (50) teilte 2 Fälle von M. e. mit, bei denen mit U. auffallend rasche Besserung bzw. Heilung erzielt werden konnte.

Der therapeutische Wert des U. wird besonders von Schäfer (51) in Abrede gestellt. Er behandelte 18 Säuglinge mit U.; davon starben 11. Die Letalität entsprach somit derjenigen bei den früheren Behandlungsverfahren. Säker (52) lehnt das U. ebenfalls ab. Als von ausschlaggebender Bedeutung für die behauptete Wirkungslosigkeit des U. wurde die mangelnde „Liquorfähigkeit" angesehen. Ueber Neo-Uliron, das eine bessere Löslichkeit und Resorbierbarkeit besitzt, liegen noch keine Berichte vor.

Ein Fall von M. e. — es handelte sich um einen 19jährigen Mann — wurde an der hiesigen Klinik mit peroralen Ulironstößen und einigen endolumbalen Serum- und Prontosilinjektionen erfolgreich behandelt. Es bestand dabei nicht der Eindruck einer wesentlichen Abkürzung des Krankheitsverlaufes.

Sulfapyridin (M. & B. 693, Dagénan, Eubasinum):

Seit seiner Entdeckung durch Whitby (1938) wurde das Sulfapyridin (S. P.) bei den verschiedensten Kokkeninfektionen mit großem Erfolg versucht. Das umfangreiche Schrifttum wurde in einer groß angelegten Arbeit von Wurm (53) zusammengestellt. Darnach steht der günstige Einfluß des S. P. auf die M. e. außer Zweifel. Nach den jüngsten vorliegenden Berichten scheint das S. P. in der Reihe der Sulfonamide sogar den ersten Platz einzunehmen.

Besonders eindrucksvoll sind die von deutschen Autoren erzielten Ergebnisse. So hatte Camerer (54) bei 59 nur mit Eubasin behandelten Kindern eine Letalität von 16,9%, die sich nach Abzug der in den ersten 30 Stunden Verstorbenen sogar auf 10,9% ermäßigt. Säker (55) erlebte bei 40 Heilungen nur einen wirklichen Versager. Ähnliche Erfolge berichten Jäckli (56: 16 Fälle sämtliche ohne Serum geheilt), Stenger (57: 1 Todesfall von 16 Fällen bei kombinierter Serum-S.P.-Behandlung) und Koch (58: 20 Fälle, 18 Heilungen mit S. P.). Nicht minder beachtenswert sind die von U. Sommers (59) und Bryant und Fairman (42) im anglo-ägyptischen Sudan erzielten Ergebnisse. In 143 von U. Sommers mit relativ kleinen S. P.-Dosen behandelten Fällen betrug die Sterblichkeit nur 10%, während sie sich sonst in diesen Gebieten auf 68% belief. Bryant und Fairman hatten bei einer größeren Epidemie in den Dinkadistrikten von 168 Fällen nur 8 verloren. Man kann hier allerdings einwenden, daß, nachdem unter den dortigen primitiven Verhältnissen eine genaue analytische Diagnostik nicht möglich war, es sich nicht bei allen Fällen dieses „cerebro-spinal fever" um echte epidemische Meningitiden gehandelt haben dürfte. Schließlich gelang Dimson (60) die Heilung eines typischen Falles von Meningokokkensepticaemie in der 8. Krankheitswoche schlagartig mit S. P. — Mit einem dem S. P. ähnlichen Präparat „Dolmina" (Anlagerung einer Bernsteinsäuregruppe) berichtet Wokurek (61) in der Wiener Medizinischen Gesellschaft. Er hatte bei 17 Kindern eine Letalität von 11,7%.

Sulfanilamidothiazol (Ciba 3714):

Soll dem S. P. ebenbürtig, ja durch das Fehlen unerwünschter Nebenwirkungen sogar überlegen sein. Gsell (62) versuchte das Präparat bei 7 schweren Genickstarrefällen mit vollem Erfolg.

Albucid:

Von Dohrn und Diedrich (63) in den Laboratorien der Schering geschaffen, fand es sein Hauptindikationsgebiet bald in

der Behandlung der Gonokokkeninfektionen. Interesse gewann es auch für die Behandlung der M. e., besonders als Vonkennel und Schmidt (64) auf die gute „Liquorfähigkeit" des Albucid hinwiesen. Ueber seine Anwendung liegen bis jetzt relativ wenige Mitteilungen vor.

Hager (65) konnte bei 2 Fällen von M. e. einen sehr guten Erfolg erzielen, allerdings mit zusätzlicher Serumbehandlung. Schittenhelm (66) hob ebenfalls die beachtenswerte Wirkung des A. bei Meningokokkenerkrankungen hervor. Fröhlich (67) hat das Albucid in 23 Fällen angewandt; in 17 Fällen konnten Meningokokken im Liquor oder kulturell nachgewiesen werden. Mit peroralen und intravenösen Albucid- sowie intramuskulären Serumgaben wurden 16 Kranke geheilt. Kirchner (68) konnte bei 12 M. e.-Kranken in allen Fällen mit der kombinierten Serum-Albucidtherapie Heilung erzielen. Gietz (69) behandelte 6 Fälle mit endolumbalen Albucid-Serumgaben erfolgreich. Hau (70) schildert in einem vorläufigen Bericht 3 Fälle, die mit Serum, endolumbalen, peroralen und intravenösen Albucidgaben geheilt wurden.

Koch (71) kann sich nicht recht zur grundsätzlichen Anwendung des Albucid entschließen, nachdem er in kürzester Folge 2 tödliche Mißerfolge unter gleichzeitiger Anwendung von Serum gesehen hat. Unsere Erfahrungen mit Albucid werden wir am Schlusse der Ausführungen abhandeln.

Allgemeine Gesichtspunkte für die Sulfonamidbehandlung der M. e.

I. Die Wahl des Präparates:

Aus der eben zitierten Literatur geht der günstige Einfluß der Sulfonamide auf den Verlauf der M. e. unzweifelhaft hervor. Es sind bisher sämtliche Derivate verwendet worden. Da jedoch in den sonstigen Indikationsgebieten der Sulfonamide differente klinische Wirkungen beobachtet wurden, kann man sich nicht ohne weiteres mit der Fiktion abfinden, daß die Sulfonamide in der Behandlung der M. e. alle gleich wirksam seien. Die verschiedenen Präparate scheinen vielmehr eine unterschiedliche „elektive" Wirkung zu entfalten. So würden die Prontosile mehr gegen Streptokokken, Uliron und Albucid gegen Gonokokken, Sulfapyridin gegen Strepto-, Pneumo- und (?) Meningokokken und das Sulfanilamidothiazol nach jüngsten amerikanischen Berichten auch gegen Staphylokokken wirksam sein. Es ist nicht angängig, aus der morphologischen und biologischen Verwandtschaft der Gonokokken und Meningokokken, sowie der therapeutischen Wirksamkeit gewisser bei der Gonorrhoebehandlung bewährter Präparate,

eben diese Präparate rein spekulativ auch bei der M. e. zu empfehlen. Dies zeigen die mit Uliron gemachten Erfahrungen zur Genüge. Es haben sich gewisse Gesichtspunkte herauskristallisiert, die z. Zt. als Wertmesser für die in der M. e.-Behandlung verwendeten Präparate gelten.

1. Die Liquorfähigkeit:

Es ist ohne weiteres verständlich, daß man einen größeren therapeutischen Effekt erwartet, wenn es der chemotherapeutischen Molekulararmee möglich ist, die Blutliquorschranke ohne Schwierigkeit zu passieren. Nach Jauerneck und Gueffroy (72) geht das Prontosil bei intakter Blutliquorschranke in allen 3 Formen als Prontosil S. Prontosil rubrum und album in den Liquor über; dabei erscheint ein Teil der beiden ersten Verbindungen auch als Prontosil album im Liquor. Bei eitriger Meningitis mit gesteigerter Permeabilität der Blutliquorschranke konnten sie meist eine höhere S. A.-Menge im Liquor feststellen. Kashara und Tarumi (73) beobachteten, daß bei normalen Kaninchen nur wenig Prontosil S in den Liquor überging, größere Konzentrationen dagegen bei der experimentell-aseptischen Meningitis erreicht werden konnten. Vonkennel und Schmidt (74) konnten bei intakter Blutliquorschranke einen Uebertritt von Prontosil S in den Liquor nicht nachweisen, während das S. a. (Prontosil album) und das Albucid ein ausgezeichnetes Eindringungsvermögen bewiesen. Uliron zeigte praktisch kein Permeierungsvermögen. Säker (75) konnte die Ergebnisse oben genannter Autoren im wesentlichen bestätigen. Ergänzend betont er die gute Liquorfähigkeit des Eubasins. Therapeutisch wichtig ist die bereits 1937 vor Marshall u. a. getroffene Feststellung, daß perorale Zufuhr von S. A. genügt, um einen raschen Uebertritt in den Liquor zu erreichen. Die im Liquor erreichten S. A.-Konzentrationen liegen meist unter den Blutkonzentrationen. Nach den Untersuchungen Neters (76) soll eine Konzentration von 8 mg% S. A. in der Cerebrospinalflüssigkeit genügen, um Stillstand des Bakterienwachstums zu erreichen. Die Mehrzahl der Autoren fanden den Sulfonamid-Liquorspiegel bei den Genickstarrekranken starken Schwankungen unterworfen. Die Liquorkonzentration und die Wirksamkeit der Sulfonamide scheinen in keinerlei Beziehung zueinander zu stehen. So fanden Crawford und Fleming (77), daß in einem M. e.-Fall eine Konzentration von 1,39 mg% S. A. im Liquor genügte, um die Cerebrospinalflüssigkeit steril zu halten, während in einem ähnlichen Fall eine Konzentration von 17,8 mg% völlig erfolglos blieb. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen u. a. Froehlich bei seinen

Albucid- und Säker bei seinen Eubasinfällen. Die Permeabilität der Blutliquorschranke ist bei der Meningitis zwar im allgemeinen erhöht, Schwankungen müssen jedoch je nach dem Grad der jeweiligen meningitischen Veränderungen und dem Krankheitsstadium angenommen werden. Verzögertes Eindringungsvermögen der Sulfanilamide ist durchaus möglich; derartige Fälle wurden bereits von Jauerneck und Gueffroy (78) berichtet. Wieweit es möglich ist, durch venöse oder endolumbale Injektion permeabilitätssteigernder Substanzen den Sulfonamideffekt zu steigern, muß dem Experiment überlassen bleiben. Hoesch glaubt eine derartige Wirkung durch Injektion von Harnstofflösungen bzw. 40%iger Traubenzuckerlösung erzielen zu können. Vielleicht gibt es unter den anderen als permeabilitätssteigernd bekannten Substanzen (Urotropin, Natrium salicylicum, gallensaure Salze) weitere derartige Mittel.

2. Der therapeutische Effekt

findet seinen Ausdruck in dem Fieberabfall, der wie bei der S. A.-Behandlung der Pneumonie dem Abschluß der entzündlichen Vorgänge vorauseilt, der oft schlagartig einsetzenden Besserung des schweren Allgemeinzustandes, dem Zellabfall im Liquor und seiner schließlichen Sterilisierung. Für die Bestimmung der Krankheitsdauer sind diese Maßstäbe nach Säker (80) ungeeignet. Er empfiehlt den Zeitpunkt zu wählen, an dem der Liquor klar wird. Zur richtigen Beurteilung des therapeutischen Effektes wird natürlich verlangt, daß das betreffende S. A.-Präparat nicht in Verbindung mit Serum und anderen Chemotherapeutikas angewandt wird. Zur Verbesserung und Sicherung der Behandlungserfolge fordert schließlich Säker den Ausbau einer zweckmäßigen Zusatztherapie.

3. Die Verträglichkeit:

Eine große therapeutische Dosenbreite ist für die klinische Anwendung der Sulfonamide von besonderer Wichtigkeit. Als Nebenwirkungen wurden besonders Cyanose, Veränderung des weißen Blutbildes, Erbrechen, Neuritis und Polyneuritis beschrieben. Einzelheiten können bei Heubner (81) und in dem umfassenden Werk von Long und Bliss (82) nachgelesen werden. Das reine S. A. (Prontosil-album) soll nach der Ansicht vieler Autoren toxischer sein als seine Derivate Eubasin und Albucid. Eine ausgezeichnete Verträglichkeit wird dem Albucid nachgerühmt. Reindel (83) gab z. B. bei urologischen Affektionen 6 g täglich in Tablettenform, Schittenhelm (84) 6—12 g und mehr pro Tag ohne unangenehme Erscheinungen.

II. Dosierung und Applikation:

Ein optimales Schema der chemotherapeutischen Dosierung besteht nicht; davon kann man sich bei Durchsicht der angeführten Veröffentlichungen leicht überzeugen. Die Dosierung weicht im allgemeinen nur wenig von der bei den anderen bakteriellen Infektionen gebräuchlichen ab. Amerikanische Kliniker und ihre Mitarbeiter (Schwentker, Long und Bliss, Marshall u. a.) bauten sich auf Grund experimenteller Untersuchungen eine Art von Standarddosis auf, die sie bei allen schweren Kokkeninfektionen verwendet sehen möchten. Sie fanden,

1. daß die Resorption von S. A. beim Menschen in den meisten Fällen nach 4 Stunden vollständig ist. Um eine annähernd gleiche Konzentration in Blut und Gewebe aufrecht zu erhalten, wäre demnach ein 4stündiges Intervall zwischen den Dosen angebracht.

2. daß eine Konzentration von 1 : 10 000 S. A. in vitro bakteriostatisch wirkt und die verabreichte Dosis deshalb eine S. A.-Konzentration von 1 : 10 000 in den Körperflüssigkeiten sichern sollte.

3. daß die Konzentration von S. A. in der Cerebrospinalflüssigkeit sich eng der nähert, die im Blute gefunden wird.

4. daß, wenn eine hohe Blutkonzentration schnell erreicht und aufrecht erhalten werden soll, eine große initiale Einzeldosis (z. B. 0,05 g pro kg Körpergewicht), die dann von der gewöhnlichen Dosis in 4—6stündigem Intervall gefolgt wird, empfehlenswert ist. Auch Domagk (85) betont die Wichtigkeit großer Anfangsdosen, um Erfolge zu erzielen. Er warnt gleichzeitig davor, „kleine verzettelte Dosen über einen langen Zeitraum hinweg zu geben". Während die amerikanischen Kliniker im allgemeinen sehr hohe Dosen von S. A. verwenden, ist man deutscherseits gemäßigt und beschränkt sich meist auf Dosen von 3—4 g pro Tag. In der Applikationsweise scheint der perorale Weg der einfachste und befriedigendste zu sein. Er kann bei allen Fällen angewendet werden, es sei denn bei Fällen, die so tief komatös sind, daß der Schluckreflex erloschen ist. In diesen Fällen ist dann die Nasensonde oder die parenterale (vorwiegend intramuskuläre) Injektion am Platze.

Umstritten und problematisch ist der Wert endolumbaler S. A.-Injektionen. Sie werden von amerikanischen Autoren warm empfohlen. Crawford und Fleming, Schwentker, Gelman und Long, Eldahl, sowie Neal und Appelbaum (86) berichten über günstige Erfahrungen. Deutscherseits empfehlen Rolle und Steinmaurer die intralumbalen Prontosilinjektionen. Rolle meint, die Liquorblutschranke wäre ohne weiteres für den Farbstoff passierbar, nachdem er beobachtete, daß wenige Stunden nach

der intralumbalen Verabreichung der Harn bereits deutliche Prontosilfärbung aufwies und 2 Tage nach der intralumbalen Injektion im Lumbalpunktat keine Verfärbung mehr nachzuweisen war. Dazu müssen wir bemerken, daß wir bei einem M. e.-Fall, der einmal Prontosil endolumbal bekam, noch nach 3 Tagen deutliche Rotfärbung im Liquor nachweisen konnten. Steinmaurer möchte auf Grund der Obduktionsbefunde eine günstige lokale Prontosilwirkung annehmen. Hau, Gietz und Kirchner propagieren die endolumbale Albucidmedikation, wobei letzterer besonders auf den schlagartigen Zellabfall in der Cerebrospinalflüssigkeit hinweist. Säker (87) mißt der endolumbalen Injektion nicht diese Bedeutung zu; er verspricht sich kaum eine lokale Wirksamkeit an den Hirnhäuten, sondern lediglich eine antibakterielle Wirkung im Liquorraum. Es ist zunächst auch schwer vorstellbar, daß das intralumbal oder intracisternal verabreichte Chemotherapeutikum ohne weiteres in das komplizierte Maschensystem des Arachnoidalraumes eindringt und dort seine baktericide Wirkung entfaltet. Außerdem ist durch die konzentrierten Lösungen des Chemotherapeutikums eine Störung des „Ionen- und Kolloidmilieus" im Liquorraum mit Reizerscheinungen nicht ausgeschlossen. Es wurden denn auch von Kirchner, Gietz und Hau derartige Nebenwirkungen beobachtet.

III. Sulfonamid allein oder zusätzliche Serumbehandlung?

Trotz der durchaus günstigen Ergebnisse, die mit den Sulfonamiden allein erzielt wurden, ist es besonders bei schweren Fällen verständlich, wenn manche Autoren nicht auf die zusätzliche Serumbehandlung verzichten wollen. Die experimentellen Arbeiten von Brown (88), Branham und Rosenthal (89), sowie von Behrens (90) sprechen günstig für die kombinierte Serum-Sulfonamidbehandlung.

Erfahrungen mit Albucid an der hiesigen Medizinischen Klinik.

Seit Sommer 1939 wurde an der Erlanger Klinik in der Therapie der M. e. das Albucid, meist in Verbindung mit Serum, verwandt. Bis zu diesem Zeitpunkt bestand unsere Behandlungsweise in den allgemein üblichen ausgedehnten Lumbalpunktionen und intralumbalen Serumgaben neben einer geeigneten Zusatztherapie. Im ganzen wurden 8 Kranke mit M. e. im Alter von

15—46 Jahren behandelt. Die Behandlung wurde, wie aus der später folgenden Tabelle hervorgeht, teils mit Albucid allein (5 Fälle) teils mit kombinierten Serum-Albucidgaben (3 Fälle) durchgeführt. In 3 Fällen wurde außerdem zu Beginn der Behandlung einmal Prontosil endolumbal gegeben. Von den 8 so behandelten Kranken verloren wir 2.

Zu der Tabelle möchten wir einige Bemerkungen vom bakteriologischen und klinischen Standpunkt aus hinzufügen:

Meningokokken konnten in 7 Fällen im Liquorausstrich bzw. kulturell nachgewiesen werden. Im letzten Fall konnten bakteriologisch zwar keine Meningokokken sichergestellt werden, der klinische Verlauf, Zellzahl und Kolloidreaktionen sprachen jedoch durchaus für die Meningokokkenerkrankung. Um ähnliche Fälle bakteriologisch zu sichern, wäre es u. E. angebracht, künftig mehr Augenmerk auf eine evtl. vorhandene zunehmende Agglutination des Patientenserums zu richten. Die kulturelle Züchtung der Meningokokken ist leider in einigen der Fälle fehlgeschlagen. Dies wird jedoch nicht überraschen, wenn man bei der ohnehin nicht großen Resistenz der Meningokokken noch berücksichtigt, daß das Material zur Kultur eingesandt werden mußte. Es wäre deshalb wünschenswert, Züchtungsversuche gleich im Hause durchzuführen und den Liquor durch geeignete Zusätze kulturfähiger zu machen oder wie dies Säker (91) vorgeschlagen hat, durch Zusatz von sterilem Leberextrakt anzureichern.

Zur Ergänzung der Tabelle möchten wir weiter bemerken, daß bei Fall 2 die klinischen Anzeichen in den ersten Tagen des Krankenhausaufenthaltes ziemlich unklar waren. Erst am 6—7 Tag setzten nach anfänglich remittierenden Temperaturen, Klagen über Müdigkeit, Kopfschmerz und Inappetenz, schwere Meningitiserscheinungen ein. — Fall 5 war dadurch kompliziert, daß wegen einer bereits seit Jahren bestehenden linksseitigen chronischen Otitis media, kurz nach der Krankenhausaufnahme von dem zu Rate gezogenen Otologen ein akutes Rezidiv angenommen werden mußte. Die sofort vorgenommene Operation (Herr Prof. Richter, Univ.-Ohrenklinik) ergab zwar ein typisches Cholesteatom, das aber nach der ganzen Lage für die Meningitis ursächlich kaum in Frage kam. Der am gleichen Tag telephonisch übermittelte bakteriologische Befund lautete auf Meningokokken. Operation und postoperativer Verlauf waren ohne Störung. Die in der Univ.-Ohrenklinik fortgeführte Behandlung bestand in endolumbalen Serum- und venösen Albucidgaben.

Fall Nr.	Name	Alter	Krankheitstag	Krankenhausbehandlung	Krankheitsschwere	Ausgang	Meningokokken im Liquor: Ausstrich	Meningokokken im Liquor: Kultur	Behandlungsweise	Verlauf
1	Friedr. B.	28	4.	25 Tg.	leicht	geheilt	+	—	3 Lumbalpunktionen. 5 ccm Albucid intralumbal. 5 Tage je 10—15 ccm Albucid i. v. 24 Tg. 3×2 Tabl. A. per os. Ges.menge Albuc. = 90,9 g.	Temperaturabfall a. 3.Tg.; Liquor am 4. Tg. klar; subjektives Wohlbefinden. Heilung ohne Defekt.
2	Kurt G.	18	—	39 Tg.	mittel	geheilt	+	—	5 Lumbalpunktionen, 2 × Albuc. intralumb. (6 u. 8 ccm) 4 Tg. Albucid 10 ccm i. v. 32 Tg. 3×2 Tabl. Alb. per os. Ges.menge Albuc. etwa 111 g	Nach d. Albucidmedikation am 4. Tag Temperaturabfall; am 6. Tag Liquor klar, subjekt. weitgehende Besserung. Heilung ohne Defekt.
3	Marie B.	15	6.	31 Tg.	leicht bis mittel	geheilt	+	+	1 Lumbalpunktion. Meningokokkenserum endol. u. i. m. 1 × Prontosil 5 ccm i. m. Albuc. 3 Tg. je 5 ccm i. v. 16 Tg. 3×1 Tabl. pro die. Gesamtmenge Albuc. 28,5 g	Am 4. Tag Temp.abfall; weit. Punktionen unnötig; subj. weitgeh. Besserung. Heilung ohne Defekt.
4	Marie G.	46	5.	19 Tg.	schwer	geheilt	+	+	1 Lumbalpunktion. Albuc. 6 Tg. je 10 ccm i. v. 8 Tg. 3×2 Tabl. pro die. Ges.menge Albucid = 42 g	Temperaturabfall a. 2.Tg.; Nachlassen d. Somnolenz; subj. weitgeh. Besserung am 3. Tag; weitere Punktionen unnötig. Heilung ohne Defekt.
5	Josef B.	35	2.	—	mittel	geheilt	+	+	1 Lumbalpunktion. 10 ccm Albucid i. v.	Wegen gleichzeit. chron. Otitis media sin. zum Otologen verlegt.

Fall Nr.	Name	Alter	Krankheitstag	Krankenhausbehandlung	Krankheitsschwere	Ausgang	Meningokokken im Liquor: Ausstrich	Meningokokken im Liquor: Kultur	Behandlungsweise	Verlauf
6	Georg S.	34	5.	40 Tg.	schwer	verstorben	+	+	Meningokokkenserum, endolumbal u. i. m., ausgedehnte Lumbalpunktionen; 1× Prontosil (5 ccm) endol.; Albuc. tgl. 15—20 ccm i. v.	Progredient; Temp. nach einigen Tagen zunächst abfallend, Liquorbefund bis zum Schluß unverändert; Encephalitis, Bronchopneumonie. Obduktion: eiterige Meningokokken-Meningitis, Pyencephalus, Bronchopneumonie.
7	Fritz G.	34	2.	9 Tg.	schwer	verstorben	+	+	Ausged. Lumbalpunktionen. Albucid tgl. 10—20 ccm i. v., in den letzten 4 Tagen Eubasin i. v.	Keine wesentl. Aenderung d. Zustandsbildes, Liquor wird nicht klar, Hemiplegie rechts; Aphasie; Verdacht auf Encephalitis. Obduktion: eiterige Meningokokken-Meningitis, Bronchopneumonien. Todesursache wahrscheinlich Hirndruck.
8	Friedr. D.	30	4.	121 Tg.	mittel	geheilt	—	—	Lumbalpunktion. 10 ccm Meningokokkenserum, endol. 10 ccm i. m. Albucid i. v. 2× 5 ccm pro die; 1× Prontosil endolumbal.	Langsamer Temperaturabfall; langs. Besserung der Liquorsymptome u. d. subjekt. Beschwerden. Heilung ohne sicheren Defekt.

Dosierung und Applikation:

Im allgemeinen wurden intravenöse Injektionen von 10—15 ccm Albucid = 3—4,5 g pro Tag bevorzugt. Die Dosis wurde auf 1- oder 2 mal verabreicht. Daneben wurden in den ersten 4 Fällen täglich 3×2 Tabletten = 3,0 g gegeben. Diese Dosis wurde auch nach der Entfieberung längere Zeit hindurch noch aufrecht erhalten, um Rückschläge zu vermeiden. Bei 3 Kranken wurden bei der initialen Lumbalpunktion je einmal einige ccm Prontosil S injiziert. Die endolumbale Albucidinjektion erfolgte in zweien der Fälle auf eine Anregung von Herrn Scheiffarth, Assistenten der Klinik, nachdem bei einer schweren, ätiologisch allerdings nicht ganz geklärten, wahrscheinlich von einer pneumonischen Infiltration ausgehenden Erkrankung, eine schlagartige Besserung des Gesamtzustandes und rapider Sturz der Zellzahlen nach der endolumbalen Albucidapplikation von ihm beobachtet wurden. Die Dosis betrug 6—8 ccm teils konzentriert, teils mit Liquor verdünnt. Dabei wurden in jedem Fall schwerste Wurzelschmerzen, die in beide Nn. Ischiadici ausstrahlten, Kreislaufkollaps und Schweißausbrüche beobachtet. Von weiteren Injektionen mußte deshalb Abstand genommen werden. Hau, Gietz und besonders Kirchner berichten wohl ebenfalls teilweises Auftreten von Kreuzschmerzen nach den endolumbalen Albucidinjektionen, konnten aber derartig schwere Nebenwirkungen nicht feststellen. Kirchner empfiehlt 2 ccm Albucid mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen.

Nebenwirkungen:

Albucid wurde bei der peroralen und intravenösen Applikation sehr gut vertragen. In keinem der Fälle wurden die bekannten Sulfanilamidnebenwirkungen beobachtet, obwohl große Dosen, in einem Fall über 100 g gegeben wurden.

Was hat die Chemotherapie in unseren Fällen geleistet?

Einen zunächst überzeugenden Einfluß der Albucidmedikation auf das Krankheitsbild der M. e. sahen wir in den ersten 4 Fällen: Die Temperaturen waren meist am 3. bis 4. Tag abgefallen, der Liquor wurde rasch klar, der Allgemeinzustand besserte sich schlagartig; es waren nur wenige entlastende Lumbalpunktionen nötig. Die in 2 Fällen vorgenommenen endolumbalen Albucidinjektionen schienen günstig zu wirken, entfalteten aber heftige örtliche Reaktionen. Bei den 4 erwähnten Fällen ist in der Kritik allerdings zu berücksichtigen, daß 2 davon einen leichten Verlaufstyp repräsentierten und daß ferner in einem Fall zusätzlich

Serum gegeben wurde. Fall 5 kann nicht gewertet werden. In Fall 8 war die kombinierte Serum-Albucidtherapie nicht klar überzeugend, eine nennenswerte Beeinflussung des Krankheitsbildes schien nicht vorzuliegen. Die erzielten Heilungen waren komplett. Die beiden schweren tödlich endigenden Fälle 6 u. 7 hätten zu einem Prüfstein der Therapie werden können. Bei ihnen konnte weder durch Albucid allein, noch durch die kombinierte Serum-Albucidbehandlung irgend ein therapeutischer Effekt erzielt werden.

Zusammenfassung.

1. Der derzeitige Stand in der Therapie der M. e. wird aufgezeigt unter besonderer Berücksichtigung der Chemotherapie.
2. Aus der zum großen Teil zitierten Weltliteratur geht der günstige Einfluß der Sulfanilamide auf das Krankheitsbild der M. e. eindeutig hervor.
3. Die Grundlagen der Chemotherapie der Meningokokkeninfektionen werden erörtert.
4. An Hand von 8 interepidemischen Fällen wird über Erfahrungen mit der Albucid- bzw. Albucid-Serumbehandlung berichtet. Die Zahl der behandelten Fälle ist leider zu gering, um ein abschließendes Urteil zuzulassen. Günstige Wirkungen sind in einem Teil der Fälle unverkennbar. Andererseits stimmen zwei in kürzester Folge aufgetretene Mißerfolge mit nicht aufzuhaltender Progredienz des Leidens zur Nachdenklichkeit.
5. Abschließend möchten wir nochmals auf die bereits eingangs betonte Variabilität im Verlauf der M. e. hinweisen und auf die dadurch bedingte Erschwerung der Kritik irgendwelcher therapeutischer Maßnahmen.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Greving für die freundliche Ueberlassung des Themas und die entgegenkommende Unterstützung bei dessen Ausarbeitung meinen Dank aussprechen.

Literatur:

1. Hegler: Med. Klinik 1940, S. 183.
2. Hoesch: Zbl. inn. Med., 11—14.
3. Domarus: D. M. W. 1940, S. 9.
4. Löffler: Veröff. Volksgesdh.dienst 1938, Bd. 50, H. 9.
5. Löber: M. m. W. 1939, S. 918.
6. Hoyne: J. amer. med. Assoc. 1936, 15. August.
7. Zeller: Med. Welt 1935, S. 1837.
8. Kolmer: Zit. nach Demme, Ztschr. f. ä. Fortb. 1937, Nr. 24, S. 712.
9. Künzel: D. m. W. 1939, Nr. 20, S. 792.
10. Friedemann: B. Kl. W. 1916, Nr. 16, S. 423.
    Wolf-Eisner, Handb. d. exp. Serum- u. Chemotherapie, Lehmann 1926.
11. De Crinis: D. m. W. 1940, Nr. 8, S. 208.
12. Domagk: D. m. W. 1935, Nr. 7, S. 250.
13. Fourneau, Tréfouel, Nitti u. Bovet: C. r. Séance de l'Acad. 204, 1763. — C. r. Soc. Biol. Paris, 1 2 7, 393.
14. Domagk: D. m. W. 1940, 8, S. 203.
15. Mayer, Rosenthal u. Shaffer: Zit. nach Heubner, D. m. W. 1940, 35, S. 953.
16. Edna Main, Shinn u. Mellon:, Proc. Soc. esper. Biol. a. Med. 1938, Bd. 39, S. 272, 591.
17. Buttle, Gray u. Stephenson: Lancet 1936, I, 1286.
18. Whitby: Zit. nach Banks, Nr. 37.
19. Proom: Lancet 1937, I, 16.
20. Riecke: D. m. W. 1935, S. 1182.
    Zeller: Med. Welt 1935, Nr. 51.
21. Pongratz: D. m. W. 1937, 1015.
22. Hoppe: D. m. W. 1939, Nr. 30, 1194.
23. Camerer: D. m. W. 1939, 42, 1668.
24. Sprockhoff: D. m. W. 1939, 1079.
25. Perkuhn u. Büttner: Fortschr. Ther. 1940, 7, 251.
26. Hoesch: s. 2.
27. Rolle: W. kl. Wo. 1939, 71.
28. Steinmaurer: W. kl. Wo. 1939, S. 846.
29. Schwentker, Gelman, Long: J. amer. med. Assoc. 108(1937),1407.
30. „ „ „ J. amer. med. Assoc. 109, 1527.
31. Jakob: Brit. Med. J. 1938, I, 887.
32. Willien: J. Amer. med. Assoc. 110 (1938), 630.
33. Eldahl: Lancet, I, 1938, 712.
34. Crawford u. Fleming: Lancet, I, 1938, 987.
35. Jewesbury: Lancet, I, 1938, 1262.
36. Carey: J. Pediatr. 11 (1937).
37. Banks: Lancet, 1938, II, S. 7.
38. Waghelstein: J. amer. med. Assoc. 111, 2172.
39. Campbell: Med. Ann. Distr. Columbia (Am.), Mai 1939, 132.

40. Greenberg u. Zendel: N. Y. St. J. Med. 37 (1937), 1744.
41. Hannah u. Hobson: Lancet 1938, II, 937.
42. Bryant u. Fairman: Lancet 1939, I, S. 923.
43. Muraz, Chirle u. Quéguinez: Presse méd, 17/7, 113.
44. Jauerneck u. Gueffroy: Kli. Wo. 1937, 1544.
45. Maier: W. kli. Wo. 1940, 640.
46. Saeker: Kli. W. 1939, 1141 u. 1183.
47. Gehrt: D. m. W. 1938, 409.
48. Januschke u. Doppel: D. m. W. 1938, S. 1360.
49. Oetken: D. m. W. 1938, S. 1683.
50. Meyer: D. m. W. 1939, S. 1084.
51. Schaefer: D. m. W. 1939, S. 165-68.
52. Saeker: s. 46.
53. Wurm: D. m. W. 1940, Nr. 2, 3, 4.
54. Camerer: D. m. W. 1940, 955.
55. Saeker: D. m. W. 1940, 1039.
56. Jäckli: Schweiz. med. Wo. 1940, Nr. 13.
57. Stenger: D. m. W. 1939, 973.
58. Koch: D. m. W. 1940, 848.
59. Sommers: Lancet 1939, II, 921.
60. Dimson: Lancet 1938, II, 424.
61. Wokurek: Zit. nach W. Maier, s. 45.
62. Gsell: Schweiz. med. Wo. 1940, Nr. 16.
63. Dohrn u. Diedrich: M. m. W. 1938, 2017.
64. Vonkennel u. Schmidt: Kli. Wo. 1939, 18, 150.
65. Hager: M. m. W. 1939, 1040.
66. Schittenhelm: Aerztl. Verein München, Sitzgs.bericht v. 14.6.39.
67. Fröhlich: D. m. W. 1939, 1555.
68. Kirchner: D. m. W. 1940, 681.
69. Gietz: Med. Welt 1940, 627.
70. Hau: Fortschr. Ther. 1939, H. 12, 583.
71. Koch: s. 58.
72. Jauerneck u. Gueffroy: s. 44.
73. Kashara u. Tarumi: Kli. Wo. 1938, 354.
74. Vonkennel u. Schmidt: s. 64.
75. Saeker: s. 46.
76. Neter: Kongreßzbl. inn. Med. 195, 420 (1938).
Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 38, 37.
77. Crawford u. Flaming: s. 34.
78. Jauerneck u. Gueffroy: s. 44.
79. Hoesch: s. 2.
80. Saeker: s. 55.
81. Heubner: Kli. Wo. 1940, 265; Sitzg. Berl. med. Ges. v. 10. 1. 40.
82. Long u. Bliss: Clinical use of Sulfanilamide; Mac Millan, New York 1939.
83. Reindel: M. m. W. 1939, 1115.
84. Schittenhelm: s. 66.
85. Domagk: s. 14.
86. Neal u. Appelbaum: Amer. J. med. Sci, 195 (2), S. 175.
87. Saeker: s. 46.
88. Brown: Bull. Johns, Hopk, Hosp. 61, S. 272 (1937).
89. Branham u. Rosenthal: Publ. Health. Rep. Wash. 52, S. 685.
90. Behrens: Zit. nach Hoesch, s. 2.

Lebenslauf.

Am 13. März 1914 wurde ich, Erwin Stein, in Erlangen als Sohn des prakt. Arztes Dr. Hans Winkler und der Frau Margarete Stein geboren. Die Volksschule besuchte ich in Erlangen. 1933 bestand ich die Reifeprüfung an der Oberrealschule Erlangen und begann dann das medizinische Studium in Erlangen. Sämtliche Semester studierte ich in Erlangen, wo ich auch im Oktober 1935 die ärztliche Vorprüfung und im Winter 1938/39 das ärztliche Examen ablegte. Anschließend war ich als Medizinalpraktikant an der Lungenheilstätte Ueberruh und an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen tätig. Am 25. September 1939 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Seit dieser Zeit war ich mit einer Unterbrechung von 3 Monaten, die ich in der Wehrmacht als Hilfsarzt an einem Reservelazarett zubrachte, Volontärarzt an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen. Ich bin Reichsdeutscher und römisch-katholischer Konfession.